

## Síndrome Koolen de Vries: un reto en la práctica clínica



### Koolen de Vries syndrome: A challenge in clinical practice

Sra. Editora:

El síndrome Koolen de Vries (SKDV, OMIM 610443) es una enfermedad genética infrecuente con una prevalencia aproximada de 1 de cada 16.000 recién nacidos, sin predominio sexual. Se caracteriza por presentar hipotonía al nacimiento, discapacidad intelectual, rasgos dismórficos (frente amplia y ancha, con cara alargada, fisuras palpebrales con pliegues epicánticos, nariz en forma de «pera») que se atenúan con el paso de los años y un comportamiento afable. Además asocian alteraciones en el sistema nervioso central en un 80% de los casos, tales como epilepsia (50%) y malformaciones cerebrales (hidrocefalia y agenesia/disgenesia del cuerpo calloso), defectos cardíacos (valvulopatías y defectos septales) en un 40-63% según las series y anomalías urogenitales (criptorquidia, hipospadía, reflujo vesico-ureteral, hidronefrosis. . .) hasta un 70%<sup>1</sup>.

Descrito por primera vez en 2006 como una microdelección recurrente localizada en el cromosoma 17q21.31, con un tamaño entre 500-650 Kb que abarca hasta 5 genes: *CRHR1*, *SPPL2C*, *MAPT*, *STH* y *KANSL1* (o *KIAA1267*), además de 2 genes putativos, *MGC57346* y *C17orf69*. Generalmente, son mutaciones *de novo*. Aunque el papel que desempeñan estos genes en la patogénesis de la enfermedad aún es desconocido, estudios recientes han demostrado que tanto la delección única de *KANSL1* como mutaciones puntuales en este gen son suficientes para producir la enfermedad<sup>2-4</sup>. En la serie más recientemente publicada (45 pacientes), se describe que aunque el fenotipo no es significativamente distinto si hay una microdelección de 17q21.31 o una variante truncante del gen *KANSL1*; al mismo tiempo, existe una gran heterogeneidad fenotípica de un sujeto a otro<sup>4</sup>. Como factor predisponente se ha descrito la inversión del cromosoma 17 en alguno de los 2 progenitores, aunque si bien es una alteración necesaria no es suficiente para generar la microdelección ya que es un polimorfismo muy común, encontrándose hasta en el 20% de la población europea<sup>1</sup>. Tan solo se han documentado 2 casos en 2 familias independientes con hermanos afectados cuyas madres presentaban un mosaicismo en el cromosoma 17, lo cual podría ser un factor de riesgo de recurrencia, de ahí la importancia

**Tabla 1** Descripción de los casos

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Motivo de consulta	Retraso en el lenguaje	Retraso psicomotor	Epilepsia	Retraso postural
Fenotipo	Cráneo con dolicocefalia, cara alargada, orejas aladas de implantación baja y nariz bulbosa	Hipertelorismo, raíz nasal ancha, <i>filtrum</i> largo, orejas bajas en anteversión, mamilas separadas y <i>pectus excavatum</i> leve	Desproporción cráneo-facial, frente ancha y orejas de implantación baja	Cara alargada, hipertelorismo, epicanto interno y orejas de implantación baja
Lenguaje	Monosilábico	Ausente No verbal presente	Retraso del lenguaje	Pobre con dificultad para expresarse
Discapacidad intelectual	Sí	Sí	Sí	Sí
Conducta	Amistoso aunque dificultades para comunicarse con iguales	Sociable	Amistoso Hiperactividad	Afable Déficit atencional
Epilepsia	No	Sí	Sí	No
RM cráneo	Hipogenesia del cuerpo calloso	Hipoplasia posterior del cuerpo calloso	Ventriculomegalia sin hidrocefalia asociada. Atrofia córtico-subcortical	Mínima atrofia córtico-subcortical
Cariotipo	Normal	Normal	Normal	Normal
x frágil	Normal	Normal	Normal	Normal
CGH array	Microdelección de 1.600 Kb en la banda 17q21.31 que afecta hasta 13 genes, incluyendo a los genes <i>MAPT</i> y <i>KANSL1</i>	Delección del cromosoma 17q21.31 (realizado en otro centro)	Microdelección en la banda 17q21.31 de 621 Kb que abarca los genes: <i>CRHR1</i> , <i>IMPS</i> , <i>MAPT</i> , <i>STH</i> y <i>KANSL1</i>	Microdelección en 17q21.31 de 695 Kb que abarca los genes: <i>C17orf69</i> , <i>IMP5</i> , <i>MAPT</i> , <i>STH</i> y <i>KANSL1</i>
Ecocardiografía	Normal	Válvula aórtica bicúspide	Normal	Normal
Ecografía renal	Normal	Normal	Normal	Normal
Otros		Talla baja		Polimorfismo de inversión en el padre

**Tabla 2** Comparación de las características más relevantes de las últimas series publicadas y nuestros pacientes

	Koolen, 2008 (%) N = 22	Zollino, 2015 (%) N = 32	Koolen, 2016 (%) N = 45	Nuestra serie (%) N = 4
<i>Rasgos dismórficos</i>				
Cara alargada	74	75	75	50
Nariz bulbosa	82	93,7	88,3	50
Orejas aladas/prominentes	59	-	32,6	75
Labio inferior evertido	-	93,7	71,4	0
Epicanto interno	68	-	52,3	50
Macrocefalia	-	40	14,3	25
<i>Rasgos neurológicos</i>				
Hipotonía	96	100	86,4	50
Discapacidad intelectual	-	90	100	100
Retraso motor	100	-	97,3	75
Retraso lenguaje		87	100	100
Epilepsia	50	50	48,9	50
Anomalías estructurales SNC	-	50	52,9	75
Comportamiento amable/amigable	89	95	88,7	100
<i>Anomalías músculo-esqueléticas</i>	25	40	76,7	25
<i>Defectos cardíacos</i>	27	35	38,6	25
<i>Anomalías renales/urogenitales</i>	32	22	45,2	0
<i>Talla baja</i>	18	37	35,3	25

de proponer consejo genético a los padres con hijos afectados<sup>5</sup>.

Presentamos una serie de 4 pacientes con SKDV (tabla 1). Todos presentaron algunas de las características clínicas incluidas entre los 37 síntomas descritos por Koolen en su primera serie; sin embargo, el diagnóstico se obtuvo tras una primera batería de pruebas complementarias inconcluyentes, siendo en el seguimiento posterior solicitada la ampliación del estudio molecular. Presentamos una tabla resumen con las características clínicas que consideramos más relevantes descritas en las series más recientes y extensas publicadas, así como las que presentan nuestros pacientes (tabla 2). La discapacidad intelectual, así como el dismorfismo facial, son los rasgos más frecuentemente encontrados, tal y como ocurre en nuestra serie de casos, aunque es necesario descartar comorbilidades asociadas. Pese a lo reportado en la literatura, ninguno de nuestros casos presentó alteraciones nefrourológicas.

En el estudio genético realizado se halló implicado alguno de los 5 genes responsables de la enfermedad. Destaca el tamaño de la mutación del primer caso, ya que excede lo publicado hasta la fecha.

Recientemente se ha publicado el primer caso de diagnóstico prenatal de SKDV al detectar en la ecografía de control de la semana 33 ventriculomegalia bilateral, confirmando la microdelección mediante CGH-array a través de la amniocentesis<sup>6</sup>. Esto refuerza la importancia de una detección precoz del síndrome, ya que no solo permite el diagnóstico etiológico, sino también proporcionan consejo genético a las familias. Además, teniendo en cuenta que se trata de una enfermedad fundamentalmente monogénica, es de esperar que pueda beneficiarse de terapias farmacológicas sobre el genoma o sobre el proteoma en un futuro, si se emprenden investigaciones al respecto.

En conclusión, el SKDV es una enfermedad rara que debe ser considerada dentro del diagnóstico diferencial de los pacientes con discapacidad intelectual inexplicada asociada o no a algún tipo de dismorfia o malformación. Dada la gran variabilidad clínica existente, consideramos que las técnicas de hibridación genética deben situarse a la altura de la resonancia magnética craneal en el estudio de este tipo de pacientes.

## Bibliografía

1. Koolen DA, Sharp AJ, Hurst JA, Firth HV, Knight SJL, Goldenberg A, et al. Clinical and molecular delineation of the 17q 21.31 microdeletion syndrome. *J Med Genet.* 2008;45:710-20.
2. Koolen DA, Kramer JM, Neveling K, Nillesen WM, Moore-Barton HL, Elmslie FV, et al. Mutations in the chromatin modifier gene *KANSL1* cause the 17q21.31 microdeletion syndrome. *Nat Genet.* 2012;44:639-41.
3. Zollino M, Marangi G, Ponzi E, Orteschi D, Ricciardi S, Lat-tante S, et al. Intragenic *KANSL1* and chromosome 17q21.31 deletions: broadening the clinical spectrum and genotype-phenotype correlations in a large cohort of patients. *J Med Genet.* 2015;52:804-14.
4. Koolen DA, Pfundt R, Linda K, Beunders G, Veenstra-Knol HE, Conta JH, et al. The Koolen-de Vries syndrome: A phenotypic comparison of patients with a 17q21.31 microdeletion versus a *KANSL1* sequence variant. *Eur J Hum Genet.* 2016;24:652-9.
5. Koolen DA, Dupont J, de Leeuw N, Vissers LE, van den Heuvel SP, Bradbury A, et al. Two families with sibling recurrence of the 17q21.31 microdeletion syndrome due to low-grade mosaicism. *Eur J Hum Genet.* 2012;20:729-33.
6. Egloff M, Encha-Razavi F, Garel C, Bonnière-Darcy M, Millischer AE, Lapierre JM, et al. 17q21.31 microdeletion: Brain anomalies

leading to prenatal diagnosis. *Cytogenet Genome Res.* 2014;144:178-82.

María Moreno Samos, Esther Eugenia Moreno Medinilla\*,  
Jacinto Luis Martínez Antón y Antonio Urda Cardona

*Sección de Neuropediatría, Servicio de Pediatría, Hospital Materno Infantil, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [esthermoreno84@hotmail.com](mailto:esthermoreno84@hotmail.com)  
(E.E. Moreno Medinilla).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.06.008>  
1695-4033/

© 2016 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.